



## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12-005.4-052-054(477.85)

### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**В.К. ТАЩУК<sup>1</sup>**

**О.И. ГУЛАГА<sup>1</sup>**

**О.С. ПОЛЯНСКАЯ<sup>1</sup>**

**И.Е. МАКОВЕЙЧУК<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Буковинский государственный  
медицинский университет,  
Украина*

<sup>2)</sup> *Черновицкий областной  
кардиологический диспансер*

*e-mail: vtashchuk@mail.ru*

В работе приведены отдаленные результаты использования антагонистов альдостерона в комплексном лечении больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью. Показано, что при использовании эплеренона более высока вероятность восстановления функциональных показателей миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, альдостерон, ангиотензин-превращающий фермент, передсердный натрийуретический пептид, фактор Виллебранда, ремоделирование.

**Введение.** Одним из важных вопросов лечения больных инфарктом миокарда (ИМ) с сердечной недостаточностью (СН) является не только стабилизация зоны ИМ, предупреждение его прогрессирования и смертельного исхода, но и профилактика развития изменений, которые в следующем приводят к ухудшению качества жизни пациента [3, 6, 17]. Достигается это обоснованным влиянием на ведущие механизмы развития ИМ и его осложнений на ранних этапах возникновения, стабилизации функциональных параметров сердечно-сосудистой системы и создание условий для восстановления утраченных функций или оптимального приспособления и компенсации в изменившихся условиях функционирования сердечно-сосудистой системы [1, 15, 23].

**Цель исследования.** Исследовать эффективность использования антагонистов альдостерона у больных острым инфарктом миокарда с оценкой внутрисердечной гемодинамики, нейроморальных месенджеров в остром периоде и через год после перенесенного инфаркта.

**Материалы и методы.** Группу исследования составили 24 человека, которые находились на стационарном лечении в отделении острой коронарной недостаточности Черновицкого областного кардиологического диспансера по поводу острого Q-ИМ с признаками острой СН Killip I-II класса с последующим формированием СН I-IIa ст на этапе отдаленного (1 год) наблюдения. Диагноз верифицирован согласно рекомендациям Ассоциации кардиологов Украины (2012). Средний возраст больных составил 52,1±3,83 года. Все больные были разделены на две клинические группы: 14 больных, которые составили I группу, в базисную терапию включен неселективный антагонист альдостерона (АА) спиронолактон (регистрационный номер П № 011953/01 от 02.09.05г.) в суточной дозе 25 мг; вторую группу составили 10 пациентов, которым базисная терапия была дополнена селективным АА эплереноном (регистрационные свидетельства № UA/3752/0101, UA/3752/01/02 от 09.11.2005г.) доза препарата составила 25 мг в сутки [2, 14, 20].

Определение параметров функционального состояния миокарда проводили с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) в парастернальной и апикальной позициях по короткой и длинной



осям с последующим расчетом показателей кардиогемодинамики с оценкой конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), конечного систолического размера левого желудочка (КСР ЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд), толщины задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗС ЛЖд). По формулам L.E.Teicholz вычисляли ряд показателей – конечный диастолический объем ЛЖ (КДО), конечный систолический объем (КСО), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), массу миокарда левого желудочка (ММ) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ) [4, 5, 10].

Кроме общеклинических и инструментальных обследований, у всех больных иммуноферментным методом определяли уровни гормонов: альдостерона, ангиотензинпревращающего фактора (АПФ), предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) и фактора фон Виллебранда (ФВБ) [7,11,17].

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием электронных таблиц Microsoft®Office Excel (build 11.5612.5703), программы для статистической обработки Statgraphics Plus5.1 Enterprise edition (® Statistical Graphics corp. 2001). Для прогнозирования течения заболевания, определения вероятности возникновения ожидаемого события у пациентов, отличающихся выходными параметрами, нами использована теория шансов [1, 8, 16].

**Результаты исследования и их обсуждение.** При анализе ЭхоКГ показателей установлено, что у больных обеих групп наблюдалось улучшение параметров функционального состояния миокарда (табл. 1). Выявлено, что КСР при использовании спиронолактона незначительно вырос, а при использовании эплеренона – уменьшился.

Таблица 1

**Динамика показателей эхокардиографии у больных с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью в процессе лечения**

№ п/п	Показатель	I группа			II группа		
		До лечения	После лечения	Через год	До лечения	После лечения	Через год
		1	2	3	4	5	6
1	КДР (см)	4,88±0,28	4,91±0,17	4,96±0,27	4,83±0,18	5,05±0,21	5,02±0,18
2	КСР (см)	3,53±0,21	3,49±0,18	3,69±0,10	3,49±0,15	3,32±0,26	3,31±0,16
4	ТМЖПд (см)	1,01±0,08	1,07±0,05	1,02±0,02	1,02±0,06	0,97±0,08	1,03±0,04
6	ТЗСЛЖд (см)	0,98±0,09	1,09±0,05	0,91±0,12	1,08±0,06	0,96±0,11	1,08±0,04
7	КДО (мл)	114,90±14,52	114,92±9,49	117,97±15,76	110,51±9,73	122,89±11,68	120,23±10,25
8	КСО (мл)	53,75±7,28	52,35±6,70	58,93±8,11	51,56±5,14	47,19±8,66	44,97±5,59 p-3-6*
9	УО (мл)	61,15±9,33	62,58±6,88	59,94±5,68	58,96±5,72	75,69±8,36 p-4-5**	76,73±6,76 p-5-6**
10	ФВ (%)	53,26±3,02	55,46±3,93	50,28±2,83	53,43±2,27	62,72±4,74 p-3-5*p-4-5*	63,71±2,87 p-3-6* p-4-6*
11	ММЛЖ (г)	179,91±21,49	201,73±17,45	179,09±13,22	190,31±16,69	183,51±22,04	203,31±15,99
12	ИММЛЖ (г/м²)	91,27±10,30	102,74±9,27	89,19±2,55	95,25±8,59	93,43±10,75	111,49±5,78 p-1-6* p-3-6*

Примечание: \* – коэффициент вероятности –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $< 0,01$ ; \*\*\* –  $< 0,001$  (приведены только статистически вероятные отклонения).

ФВ при использовании спиронолактона через год после стационарного лечения уменьшилась на 5,6%, а при использовании эплеренона выросла на 16,1%, достоверно превышая такой показатель у пациентов I группы ( $p < 0,05$ ).

УО через год после проведенного лечения по-разному менялся в обеих группах. Так, в I группе показатель уменьшался на 1,9%, а во II – вырос на 23,2% ( $p < 0,01$ ). Толщины ЗСЛЖд и МЖПд изменялись статистически недостоверно.

Для оценки эффективности проведенного комплексного лечения с использованием селективного и неселективного АА нами с помощью теории шансов проведен анализ вероятности изменений параметров ЭхоКГ (табл. 2). Установлено, что при использовании эплеренона суще-



ствует достоверная вероятность прироста у пациентов ФВ более  $60,05 \pm 5,28\%$  по сравнению со спиронолактоном ( $t=2,23$ ,  $p<0,05$ ), следовательно, представляется очевидным преимущество селективного АА для восстановления нарушенной сократительной способности миокарда после перенесенного ИМ [9, 12, 19]. Вместе с тем, именно альдостерон, чрезмерная концентрация которого наблюдается при ИМ, и предопределяет морфо-функциональные нарушения, прогрессирование которых более эффективно прерывается использованием селективных АА.

Таблица 2

**Влияние эплеренона/спиронолактона на изменения показателей эхокардиографии у больных с инфарктом миокарда через год после стационарного лечения**

№ п/п	Показатель	t	P
1	Фракция выброса (%) $>60,05 \pm 5,28 / \leq 60,05 \pm 5,28$	2,23	$<0,05$
2	ММЛШ (г) $<180,24 \pm 15,24 / \geq 180,24 \pm 15,24$	2,10	$<0,05$
3	ИММЛШ (г/м <sup>2</sup> ) $<95,22 \pm 6,87 / \geq 95,22 \pm 6,87$	2,75	$<0,01$
4	КДО (мл) $>120,74 \pm 11,23 / \leq 120,74 \pm 11,23$	2,10	$<0,05$
5	КСО (мл) $<50,23 \pm 5,14 / \geq 50,23 \pm 5,14$	2,10	$<0,05$
6	УО (мл) $>60,24 \pm 6,73 / \leq 60,24 \pm 6,73$	2,23	$<0,05$
7	ТЗСЛШд (см) $<1,09 \pm 0,03 / \geq 1,09 \pm 0,03$	1,49	$>0,05$
8	ТМШПд (см) $<1,01 \pm 0,05 / \geq 1,01 \pm 0,05$	0,14	$>0,05$

При оценке вероятности регрессии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) через год после стационарного лечения выявлено различное влияние препаратов, которые исследовались. Так, при использовании эплеренона вероятность достижения показателя для ММЛШ менее  $180,24 \pm 15,24$  г достоверно выше, чем при применении спиронолактона ( $t=2,10$ ,  $p<0,05$ ).

Таблица 3

**Динамика показателей нейрогуморальной регуляции у больных с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью через год**

№п\п	Показатель	Контроль	I группа		II группа	
		1	2	3	4	5
			До лечения	Через год	До лечения	Через год
1	Альдостерон (пмоль/л)	152,34 $\pm$ 16,24	239,03 $\pm$ 11,45 p-1-2-**	198,74 $\pm$ 21,44 p-2-3-*	242,11 $\pm$ 10,72 p-1-4-***	158,54 $\pm$ 12,01 p-4-5-***
2	Ангиотензин-превращающий фактор (мкмоль/хв./л)	51,98 $\pm$ 3,45	70,24 $\pm$ 2,61 p-1-2-**	57,52 $\pm$ 3,18 p-2-3-*	71,65 $\pm$ 3,56 p-1-4-*	49,44 $\pm$ 2,56 p-4-5-***
3	Натрийуретический пептид (пг/мл)	31,82 $\pm$ 7,60	56,97 $\pm$ 6,42 p-1-2-*	24,37 $\pm$ 5,72 p-2-3-***	58,77 $\pm$ 7,48 p-1-4-*	11,19 $\pm$ 4,73 p-4-5-***
4	Фактор Виллебрата (мг/л)	0,89 $\pm$ 0,06	1,15 $\pm$ 0,03 p-1-2-**	1,05 $\pm$ 0,03 p-2-3-*	1,18 $\pm$ 0,09 p-1-4-***	0,68 $\pm$ 0,08 p-4-5-***

Примечание: \* – коэффициент вероятности -  $p < 0,05$ ; \*\* –  $< 0,01$ ; \*\*\* –  $< 0,001$  (приведены только статистически вероятные отклонения).

Такая же закономерность наблюдалась и для ИММЛЖ – вероятность снижения этого показателя также высоковероятно выше при использовании эплеренона ( $t=2,75$ ,  $p<0,01$ ). При применении эплеренона у больных через год после ИМ выявили достоверную вероятность уменьшения ММЛШ  $<180,24 \pm 15,24$  г и вероятность снижения КСО меньше  $50,23 \pm 5,14$  мл ( $t=2,101$ ,  $p<0,05$ ).

Влияние различных АА на вероятность изменений УО также отличалось – обнаружена достоверная вероятность прироста УО более  $60,24 \pm 6,73$  мл при использовании эплеренона, по сравнению со спиронолактоном ( $t=2,23$ ,  $p<0,05$ ).

При анализе уровня нейрогуморальных мессенджеров, принимающих активное участие в регуляции сердечно-сосудистой деятельности и реализации компенсаторно-приспособительных механизмов, обнаружено (табл. 3), что динамика гормонов в обеих группах направлена на существенное снижение.

При анализе концентрации в плазме крови альдостерона установлено, что через год его содержание существенно снизилось в обеих группах (табл. 4), хотя более выражено – у больных, принимавших эплеренон ( $p<0,01$ ). Длительный эффект снижения концентрации альдостерона,



на наш взгляд, обусловлен тем, что своевременное и эффективное блокирование чрезмерного синтеза этого гормона и предупреждение его действия на рецепторы дает возможность прервать пути инициации его синтеза, реализации повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему, а также разорвать патологический круг взаимной стимуляции гормонов. Доказательством этому служит динамика концентрации АПФ, основного инициатора синтеза альдостерона, которая у пациентов обеих групп через год значительно уменьшалась, причем более выражено и достоверно у пациентов, получавших эплеренон.

Таблица 4

**Влияние эплеренона/спиронолактона на изменения параметров нейрогуморальных мессенджеров у пациентов с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью через год после стационарного лечения**

№ п/п	Показатель	t	p
1	Альдостерон (пмоль/л) $\leq 149,36 \pm 10,26 / > 149,36 \pm 10,26$	2,10	<0,05
2	Ангиотензин-превращающий фактор (мкмоль/хв./л) $\leq 50,22 \pm 2,57 / > 50,22 \pm 2,57$	2,29	<0,05
3	Натрийуретический пептид (ш/мл) $\leq 28,62 \pm 5,19 / > 28,62 \pm 5,19$	2,75	<0,01
4	Фактор Виллебранда (мг/л) $\leq 0,54 \pm 0,03 / > 0,54 \pm 0,03$	1,49	>0,05

Снижение плазменной концентрации альдостерона в этот период сопровождалось также вероятным уменьшением уровня ПНУП, который по своему действию обеспечивает противоположный эффект – стимулирует натрийурез и уменьшает объем циркулирующей крови. Характерно, что концентрация ПНУП у пациентов II группы почти в два раза ниже, чем у пациентов I группы ( $p < 0,001$ ).

Несмотря на то, что синтез ПНУП инициируется раздражением баро- и хеморецепторов предсердия при росте объема циркулирующей крови, повышением давления в полостях предсердий при росте преднагрузки, такая динамика концентрации этого нейромесенджера и гуморального регулятора водно-электролитного баланса является свидетельством уменьшения прогрессирования СН, что было достигнуто у пациентов благодаря исключению патогенного действия чрезмерного роста концентрации альдостерона применением селективного его антагониста [12,19].

Плазменная концентрация ФВБ - одного из важных регуляторов коагуляционного гомеостаза и маркеров эндотелиальной дисфункции [5], также существенно снижалась, причем более выражено – у пациентов, принимавших эплеренон.

Статистический анализ эффективности АА при использовании теории шансов свидетельствует, что у пациентов, которым в комплексном лечении при ИМ с СН был включен эплеренон, существует более высокая вероятность снижения уровня альдостерона в физиологических параметрах по сравнению с пациентами, принимавшими спиронолактон ( $t=2,10$ ;  $p < 0,05$ ). Шансы существенного снижения у таких больных концентрации АПФ также достоверно выше ( $t=2,29$ ,  $p < 0,05$ ), как и вероятность значительного снижения концентрации ПНУП ( $t=2,75$ ,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о более высокой эффективности селективного АА эплеренона в аспекте улучшения показателей динамики нейрогуморальных мессенджеров и функционального состояния миокарда в отдаленный период наблюдения за пациентами в процессе лечения больных ИМ.

### Выводы.

1. Коронарный инцидент в виде инфаркта миокарда с сердечной недостаточностью сопровождается активацией нейрогуморальных мессенджеров, имеющих существенное влияние на функциональное состояние миокарда даже в отдаленные периоды наблюдения.
2. Использование антагонистов альдостерона в комплексном лечении больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью через год способствует снижению активности нейрогуморальных мессенджеров, восстановлению параметров функционального состояния миокарда, при этом более эффективен селективный антагонист альдостерона эплеренон.
3. Обнаружена вероятность улучшения сократительной способности миокарда, насосной функции сердца, уменьшение массы миокарда в течение года при использовании эплеренона у больных острым инфарктом миокарда.

### Литература

1. Березин, О.Э. Мозговой натрийуретический пептид как маркер раннего постинфарктного ремоделирования: результаты когортного обследования // О.Э. Березин, Т.О. Самура / Укр.кардиол.журн. – 2012. – №3. – С.57-65.



2. Дзяк, Г.В. Опыт использования спекл-трекинг эхокардиографии для оценки структурно-функционального состояния сердца // Г.В.Дзяк, М.Ю. Колесник / Укр.кардиол.журн. – 2012. – №4. – С.7-15.
3. Коваленко, В.Н. Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Ч. 2 / В.Н.Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Укр.кардиол.журн. – 2012. – №4. – С.68-84.
4. Ivanes, F. Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure // F. Ivanes, S.Susen, F. Mouquet [et al.] / Eur. Heart J. – 2012. – Vol.33, № 2. – P. 191-202.
5. Bauersachs, J. Pre-clinical data on involvement of mineralocorticoid receptor activation in healing and remodeling post-myocardial infarction // J.Bauersachs, D. Fraccarolo / Eur.Heart J. Suppl. – 2012.– Vol.13. – Suppl.B. – B10-B14.
6. Braunwald, E. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group experience // E. Braunwald, M.S. Sabatine / J. Thorac Cardiovasc. Surg. – 2012. – Vol. 144, № 4. – P. 762-70.
7. Braunwald, E. The rise of cardiovascular medicine // E. Braunwald / Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, №7. – P.838-45.
8. Cardiovascular mortality and heart failure risk score for patients after ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (Data from the Leiden MISSION! Infarct Registry) // M.L. Antoni, G.E. Hoogslag, H. Boden [et al.] / Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 109, № 2. – P. 187-194.
9. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction // J. Ezekowitz, P. Kaul, J. Bakal [et al.] / J. Amer. Coll. Cardiology. – 2012. – Vol. 53 (1). – P. 13-20.
10. Determinants and consequences of renal function variations with aldosterone blocker therapy in heart failure patients after myocardial infarction: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study // P. Rossignol, J.G. Cleland, S. Bhandari [et al.] / Circulation. – 2012. – Vol. 125, № 2. – P.271-279.
11. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // F. Zannad, J. McMurray, H. Krum [et al.] / N. Engl. J. Med.-2011.- Vol. 1, № 364.-P.11-21.
12. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations // J.K. Rogers, J.J. McMurray, S.J. Pocock [et al.] / Circulation. – 2012. – Vol. 126, №19. – P.2317-2323.
13. Eplerenone survival benefits in heart failure patients post-myocardial infarction are independent from its diuretic and potassium-sparing effects. Insights from an EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) substudy // P. Rossignol, J. Ménard, R. Fay / J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.58, № 19. – P.1958-1966.
14. EURObservational Research programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) // A.P. Maggioni, U. Dahlstro, G. Filippatos [et al.] / Eur. J. Heart Fail.-2010.- Vol.12.-P.1076-1084.
15. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology // J.J.McMurray, S.Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] / Eur. Heart J.-2012.-Vol. 33.- P.787-1847.
16. Giugliano, R.P. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // R.P. Giugliano, E. Braunwald / J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58, № 22. – P. 2342-2354.
17. Heart failure in acute myocardial infarction: a comparison between patients with or without heart failure criteria from the FAST-MI registry // Y.Juillière, J.P. Cambou, V Bataille [et al.] / Rev. Esp. Cardiol. (Engl). – 2012. – Vol.65, № 4. – P.326-333.
18. Introduction of High-sensitivity Troponin Assays: Impact on Myocardial Infarction Incidence and Prognosis // T. Reichlin, R. Twerenbold, M. Reiter [et al.] / Am. J. Med. – 2012. – Vol. 125, № 12, P. 1205-1213.
19. McMurray, J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // J. McMurray, S. Adamopoulos / Europ.Heart J. – 2012. – V. № 33. – P.1787-1847.
20. Messaoudi, S. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor // S. Messaoudi, F. Jaisser / Eur.Heart J. Suppl. – 2012.– Vol.13. – Suppl.B. – B4-B9.

## REMOTE RESULTS OF USING ALDOSTERONE`S ANTAGONISTS IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS OF MYOCARDIAL INFARCTION WITH HEART FAILURE

**V.K. TASHCHUK<sup>1</sup>**  
**O.I. GULAGA<sup>1</sup>**  
**O.S. POLYANSKAYA<sup>1</sup>**  
**I.E. MAKOVEYCHUK<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Bukovinian State Medical University, Ukraine

<sup>2</sup> Chernivtsy Regional Cardiology Center

e-mail: vtashchuk@mail.ru

The work presents remote results of using of antagonists of aldosterone in complex treatment of patients of myocardial infarction with a heart failure. It is shown that after the using eplerenone becomes higher authenticity of renewal functional indexes of myocardium.

Key words: myocardial infarction, heart failure, aldosterone, anhyotencinverting factor, won Willebrand factor, remodeling.